

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора Тимченко Владимира Николаевича на диссертацию Бухалко Марины Александровны: «Клинико-прогностическое значение дефицита витамина D и полиморфизма гена его рецептора при энцефалитах у детей», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09-инфекционные болезни.**

### **Актуальность темы выполненной работы**

Актуальность диссертационной работы М.А. Бухалко обусловлена тем, что энцефалиты у детей являются значимой медико-социальной проблемой для многих стран мира, в том числе для Российской Федерации. Высокая распространенность дефицита витамина D у детей и его связь с тяжестью и активностью патологического процесса при многочисленных заболеваниях человека неоднократно упоминалась в литературе, что объясняет необходимость изучения его терапевтического потенциала при различной патологии нервной системы человека, включая нейроинфекции. Особое значение в настоящее время придается гену рецептора витамина D VDR, для которого характерен полиморфизм, что может определять особенности реализации биологических эффектов метаболитов витамина D в организме человека. Изучение влияния молекулярно-генетических факторов на патологию человека является основой современной персонифицированной медицины, поскольку дает возможность прогнозировать развитие ряда заболеваний, характер их течения и риск возможных осложнений.

В связи с этим целью работы явилось уточнение роли витамина D и полиморфизма гена его рецептора в патогенезе энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей для совершенствования прогноза характера течения и исходов заболевания является своевременной и актуальной.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Научная новизна исследования не вызывает сомнений и заключается в том, что автором впервые была представлена характеристика уровня метаболита витамина D 25(OH)D и нейроспецифических белков как в сыворотке крови, так и цереброспинальной жидкости в зависимости от степени тяжести и характера течения энцефалита у детей, а также впервые дана характеристика BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D у детей с энцефалитами. Автором установлена высокая распространенность дефицита

витамина D при энцефалитах у детей разных возрастов, при этом выявлена корреляционная связь между уровнем 25(OH)D в цереброспинальной жидкости и характером течения заболевания, а также степенью дефицита витамина D и степенью тяжести энцефалита. В проведенном исследовании установлено негативное влияние гомозиготного носительства аллеля G (GG) BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D на степень тяжести заболевания. Впервые установлено, что неблагоприятное течение энцефалита ассоциировано с максимальным повышением уровня основного белка миелина (ОБМ), белка S100 и глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) в цереброспинальной жидкости. На основании полученных в ходе работы данных автором разработана математико-статистическая модель раннего прогнозирования характера течения энцефалитов у детей.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций**

Исследование проводилось в период с 2016 по 2018 гг. на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». Степень достоверности результатов исследования определяется обследованием и наблюдением 58 детей с энцефалитами, применением современных методов клинко-лабораторной, инструментальной диагностики и методов статистической обработки.

В работе проведен всесторонний анализ пациентов с оценкой преморбидного фона, неврологического статуса, обеспеченности витамином D, а также исследование маркеров повреждения мозговой ткани – ОБМ, белка S100, нейронспецифической енолазы (NSE) и GFAP, а также дана характеристика BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D. Отдельные этапы работы были проведены совместно с сотрудниками института.

Результаты работы наглядно отражены в 20 таблицах и 2 рисунках. Выводы и рекомендации, сформулированные в работе, основаны на полученных результатах исследования, отвечают поставленным задачам и основаны на представленном в работе материале.

### **Теоретическое и практическое значение результатов исследования, внедрение в практику**

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в том, что результаты исследования обобщают и дополняют современные представления о течении энцефалитов у детей, доказывают негативное влияние дефицита витамина D на степень тяжести заболевания и выявляют взаимосвязь между степенью

повышения 25(OH)D в цереброспинальной жидкости и неблагоприятным течением заболевания. Разработанная на основании результатов исследования математико-статистическая модель прогнозирования характера течения энцефалитов у детей позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать благоприятное или неблагоприятное течение заболевания на ранних сроках, что имеет важное значение в выборе тактики терапии, своевременной коррекции проводимого лечения с целью минимизации развития возможных тяжелых резидуальных последствий заболевания.

Реализация и апробация результатов исследования явилась важным итогом проведенной работы. Основные положения диссертации используются в лекциях, семинарах и практических занятиях на кафедре инфекционных заболеваний у детей и на кафедре неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность клиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; <http://www.niidi.ru>, e-mail: [niidi@niidi.ru](mailto:niidi@niidi.ru), 8(812)234-60-04), в Государственном автономном учреждении здравоохранения «Набережно-Челнинская инфекционная больница» (423832, Республика Татарстан, г. Набережные Челны, пр-кт. Московский, д. 85, <http://www.virusbol.ru>, e-mail: [infbol@mail.ru](mailto:infbol@mail.ru), +7 (855) 258-54-78).

Содержание диссертационной работы достаточно полно отражено в 12 работах соискателя, в том числе 6-и статьях, опубликованных в журналах, рецензируемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Результаты исследования доложены и обсуждены на Всероссийских научных конференциях. По результатам выполненного исследования получен патент на изобретение.

### **Общая характеристика структуры и содержания диссертации**

Диссертационная работа М.А. Бухалко оформлена в традиционном стиле, изложена на 118 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 201 источник (57 отечественных и 144 иностранных публикации), списка сокращений и содержит 20 таблиц, 2 рисунка.

Введение обосновывает актуальность изучения обеспеченности витамином D и полиморфизма гена рецептора витамина D у детей с энцефалитами. Обосновано изучение уровня нейроспецифических белков при данной патологии.

В обзоре литературы втором представлен глубокий анализ современной литературы по исследуемой теме, который отражает противоречивость и неоднозначность опубликованных данных и подтверждает актуальность темы исследования. Подробно представлены данные об этиологии, эпидемиологии, клинических проявлениях и исходах энцефалитов у детей. Особое внимание автор уделяет витамину D, полиморфизму гена его рецептора и их роли в воспалительных заболеваниях человека.

В главе 2 представлена общая характеристика обследованных пациентов и методы исследования: клинико-неврологический мониторинг, лабораторные методы, методы нейровизуализационной диагностики, методы статистической обработки данных.

В главе 3 автором представлены основные клинико-лабораторные проявления энцефалитов у детей в зависимости от этиологии, характера течения, степени тяжести заболевания, охарактеризованы исходы заболевания, а также представлены результаты анализа содержания нейроспецифических белков в цереброспинальной жидкости и в сыворотке крови в зависимости от этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания.

В главе 4 изложены результаты изучения содержания метаболита витамина D 25(OH)D в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости и дана характеристика BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D у детей, переносящих энцефалиты в зависимости от этиологии, степени тяжести и характера течения заболевания. Автор обращает внимание, что дефицит и недостаточность витамина D имела место у 100 % детей с энцефалитами. Также акцентируется внимание на высокие значения по отношению к сыворотке крови уровня 25(OH) D в цереброспинальной жидкости и на наличии корреляционной связи между степенью его повышения и неблагоприятным характером течения заболевания.

В главе 5 представлена разработанная математико-статистическая модель прогнозирования характера течения энцефалитов у детей, включающая в качестве прогностических критериев содержание метаболита витамина D 25(OH)D и таких нейроспецифических белков, как GFAP и белок S100 в цереброспинальной жидкости.

В заключении автором проведены научный анализ полученных данных, сопоставление собственных исследований с данными научной литературы,

представлена современная концепция патогенеза энцефалитов, а также делается заключение, что результаты будут способствовать оптимизации терапии и профилактики неблагоприятного течения и исходов заболевания у детей.

Выводы диссертации вытекают из содержания работы и соответствуют цели и поставленным задачам. Поставленные в работе задачи решены полностью и соответствуют выводам.

Список литературы оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТ.

Автореферат полностью отражает содержание и суть исследования, написан грамотно, логично и информативно, оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТ.

Рецензируемая работа принципиальных замечаний не вызывает. Это современное, основанное на значительном материале, исследование. Встречающиеся в тексте отдельные опечатки и стилистические неточности не влияют на качество изложения материала и не снижают научной и практической ценности диссертации.

В качестве научной дискуссии автору предлагается ответить на следующие вопросы, которые возникли в ходе рецензирования диссертации:

1. Является ли выявленная недостаточность и дефицит витамина D у всех обследованных детей, переносящих энцефалиты, причиной или следствием их развития?

2. Каким образом полиморфизм гена рецептора витамина D может оказывать влияние на степень тяжести энцефалитов у детей?

### **Заключение**

Диссертационная работа Бухалко Марины Александровны на тему «Клинико-прогностическое значение дефицита витамина D и полиморфизма гена его рецептора при энцефалитах у детей», представленная к защите по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Скрипченко Елены Юрьевны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи раннего прогнозирования характера течения энцефалитов у детей, имеющее значение для оптимизации терапии с целью минимизации развития тяжелых резидуальных последствий.

Работа полностью соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 01 октября 2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор, Бухалко Марина Александровна, заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук, профессор  
заведующий кафедрой инфекционных  
заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет»  
Министерства Здравоохранения  
Российской Федерации  
+7 (921) 909-71-52  
timchenko@220853@yandex.ru



Тимченко Владимир Николаевич

«23» марта 2020 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2

Тел.: +7 (812) 295-06-46

Сайт: <http://gpmu.org>

e-mail: [spb@gpma.ru](mailto:spb@gpma.ru)

Проректор по научной работе

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор



Насыров Руслан Абдуллаевич



Поваров В.Н., Насыров Р.А.

23 марта 2020 г.